



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mostefa Benbou laid Batna 2
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



COURS DE PHARMACIE CLINIQUE

*Pharmacie Clinique en Néphrologie :
La greffe rénale*

Dr. A. AHMANE

2023/2024

Objectifs

- 1- Connaître les médicaments immunosuppresseurs
- 2- Connaître les éléments d'optimisation thérapeutique chez le greffé rénal

Sommaire

I- GENERALITES

I-1- La greffe rénale

I-2- Le rejet de greffe

II- LES MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

II- 1- Classification et modes d'action

II- 2- Propriétés pharmacocinétiques

III- OPTIMISATION THERAPEUTIQUE CHEZ LE GREFFE RENAL

III-1- Stratégies immunosuppressives

III-2- Gestion des EIM et des IAM

III-3- Monitoring des IS

III-4- Éducation thérapeutique des patients

I- GENERALITES

I- 1- La greffe rénale

La greffe rénale est un geste thérapeutique permettant de suppléer l'insuffisance rénale, par transplantation d'un rein sain d'un donneur à un receveur ; c'est une alternative thérapeutique à la dialyse qui a, permis aux patients en IRC terminale de retrouver une autonomie quasi-totale et a significativement, augmenté leur espérance de vie ces dernières années ; lorsqu'elle est possible, elle constitue le traitement de choix de l'IRC.

Les donneurs peuvent être des sujets en état de mort encéphalique ou décédés par arrêt cardiaque ou alors des donneurs vivants.

Tout patient en IRC préterminale (DFG <15ml :mn/1.73m²) est candidat à la transplantation. Par ailleurs, les exigences d'une greffe rénale comprennent : la volonté du patient, l'absence de contre-indications (cancer métastasé, infections non guéries, antécédents de cancers) et le bilan biologique approfondi.

Les couples donneur-receveur sont sélectionnés en fonction des critères immunologiques et des tests de compatibilité HLA (human leucocyte antigène) et d'antigène ABO sont effectués en vue d'optimiser la probabilité de succès de la greffe.

I-2- Le rejet de greffe

Le rejet de greffe est sans doute la principale complication de la transplantation, il est lié à la réponse immunologique du receveur, pouvant mettre en jeu des cellules (essentiellement les lymphocytes T), des anticorps, et la production de médiateurs solubles.

Il existe principalement trois différents types de rejets définis selon leur chronologie d'apparition mais aussi selon les lésions histologiques rencontrées :

Signes cliniques évoquant un rejet :

- X Sensation grippale ou mal-être général
- X Douleur dans la région du rein
- X Sensation de gonflement du rein
- X Prise de poids inhabituelle
- X Jambes et pieds gonflés
- X Miction plus faible malgré un apport de liquide normal
- X Augmentation de la créatininémie
- X Fièvre et frissons (rarement)

Le rejet hyperaigu : extrêmement rare actuellement (compatibilité HLA préétablie), il survient dans les heures qui suivent la transplantation et il est lié à la présence d'anticorps anti-HLA du donneur, présents chez le receveur. Ces anticorps induisent une réponse humorale impliquant la cascade du complément et aboutissant à la nécrose hémorragique du greffon.

Le rejet aigu : survient dans les premières semaines de la greffe (parfois plus tardif) et se traduit par une dégradation de la fonction rénale, souvent réversible sous traitement immunosuppresseur. C'est une réponse cellulaire due à la reconnaissance des antigènes allogénique du donneur par les lymphocytes T du receveur qui s'activent, prolifèrent et infiltrent le greffon.

Le rejet chronique : ou néphropathie chronique d'allogreffe ; il s'agit de la principale cause d'échec des transplantations, car d'installation insidieuse aboutissant à une perte fonctionnelle et anatomique du greffon. C'est une réponse immunitaire chronique dirigée contre les structures vasculaires et plus particulièrement endothéliales du greffon. La ponction biopsique du greffon révèle un épaississement de l'intima des capillaires avec prolifération de cellules myofibromateuses. La prévention de ce risque peut être assurée par une immunosuppression optimale.

Le rejet est également associé à une réponse humorale médié par les lymphocytes B, les immunoglobulines IGG et le complément.

Dès la revascularisation du greffon, le système immunitaire du receveur reconnaît le caractère différent du soi. Les antigènes du donneur sont exprimés à la surface de cellules présentatrices et vont permettre l'allo reconnaissance directe et la stimulation des réponses immunitaires. La compréhension des mécanismes du rejet, a permis de se rendre compte de la nécessité de l'immuno-modulation et de développer des médicaments immunosuppresseurs, aujourd'hui, arsenal thérapeutique indispensable de la transplantation rénale et des greffes en général.

L'objectif thérapeutique en transplantation rénale est ainsi, de contrôler la réponse immunitaire normale du receveur, par les médicaments immunosuppresseurs (IS) afin de prévenir et d'éviter le rejet du greffon.

Toutefois, l'usage de ces médicaments n'est pas des plus simples ; la complexité des traitements IS réside dans leur potentielle toxicité, mais aussi dans la nécessité permanente d'obtenir un équilibre entre une immunosuppression suffisante pour conserver le greffon et satisfaisante pour protéger contre les risques infectieux et néoplasiques de ces médicaments.

II- LES MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Le traitement par immunosuppresseurs est prescrit et mis en place dès l'opération de greffe afin d'éviter le rejet du nouveau rein transplanté. La prise de ces traitements est contraignante mais indispensable tout au long de la vie, ils sont régulièrement adaptés de façon à répondre aux besoins et objectifs de chaque patient. Le mode d'action global de ces médicaments consiste en une inhibition du système immunitaire et un blocage des réactions de défense de l'organisme afin de préserver le greffon.

II- 1- Classification et modes d'action

Les immunosuppresseurs utilisés en greffe rénale sont classés selon leur mécanisme de modulation aux différentes étapes de la réponse immunitaire :

- Inhibition de la synthèse de l'interleukine-2 (IL-2) par **les inhibiteurs de la calcineurine**.
- Inhibition de la prolifération dépendante de l'IL-2 par **les inhibiteurs de la protéine mTOR**.
- Inhibition de la synthèse des bases puriques par **les antimétabolites**.
- Inhibition de la synthèse des cytokines par **les glucocorticoïdes**.
- Neutralisation de la réponse immune par **les anticorps polyclonaux et monoclonaux**.

II- 1- 1- Inhibiteurs de la calcineurine : Ciclosporine, Tacrolimus

Inhibition de l'activité catalytique de la calcineurine ; protéine intracellulaire présente dans les lymphocytes T qui déphosphoryle le NFAT (nuclear factor of activated T-cell), stimulateur du promoteur du gène de l'IL2 ; la conséquence est une inhibition de la synthèse de l'IL2 ainsi que celle d'autres produits d'activation précoce (IL3, IFN α , IFN γ). la ciclosporine et le tacrolimus diffèrent par leur cible de fixation pour inactiver la calcineurine (cyclophilline et FKBP respectivement).

II- 1-2- Inhibiteurs de la m TOR : Sirolimus, Everolimus

Se lie à la même immunophiline du tacrolimus (FKBP) et inhibent la prolifération des lymphocytes T et B par inhibition de l'activation de la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin) ; une kinase impliquée dans le processus de prolifération induite par les cytokines. Les inhibiteurs de la m TOR empêchent le passage de la phase G1 à la phase S (progression du cycle cellulaire) facilitant leur apoptose.

II -1- 3- Inhibiteurs de la synthèse des bases puriques : Azathioprine, Mycophénolate mofétil

Agents cytotoxiques interférant avec la synthèse de l'ADN ; c'est des analogues structuraux des bases puriques.

L'azathioprine (AZA) agit via ses métabolites actifs : la 6-mercaptopurine (6-MP), l'acide thioinosinique et les nucléotides dérivés de la 6-thioguanine (6-TGN) qui sont un analogues de l'inosine monophosphate (IMP) inhibant la synthèse *de novo* des purines par une compétition.

Il s'en suit un arrêt de la synthèse d'ADN et d'ARN des lymphocytes empêchant leur entrée en mitose. L'AZA inhibe en plus la voie de la TPMT et de la xanthine oxydase entraînant l'accumulation du 6-MP qui augmente le taux du Thioguanine responsable de la myélosuppression.

Le mycophénolate mofétil (mmf) inhibe via son métabolite actif : acide mycophénolique (MPA) l'inosine monophosphate-déshydrogénase (IMPDH) et bloque la synthèse *de novo* des purines. L'inhibition est sélective vis-à-vis de l'IMPDH exprimée au niveau des cellules immunitaires, le mmf est moins toxique que l'AZA.

II- 1- 4- Inhibiteurs des cytokines : glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes diminuent, par leurs effets génomiques, l'expression des gènes qui codent pour les cytokines (IL-1, IL-6, IL-2, IFN- γ et TNF- α), leurs effets génomique anti-inflammatoires non spécifiques ainsi que leur effets extra-génomiques anti adhésion contribuent à l'immunosuppression.

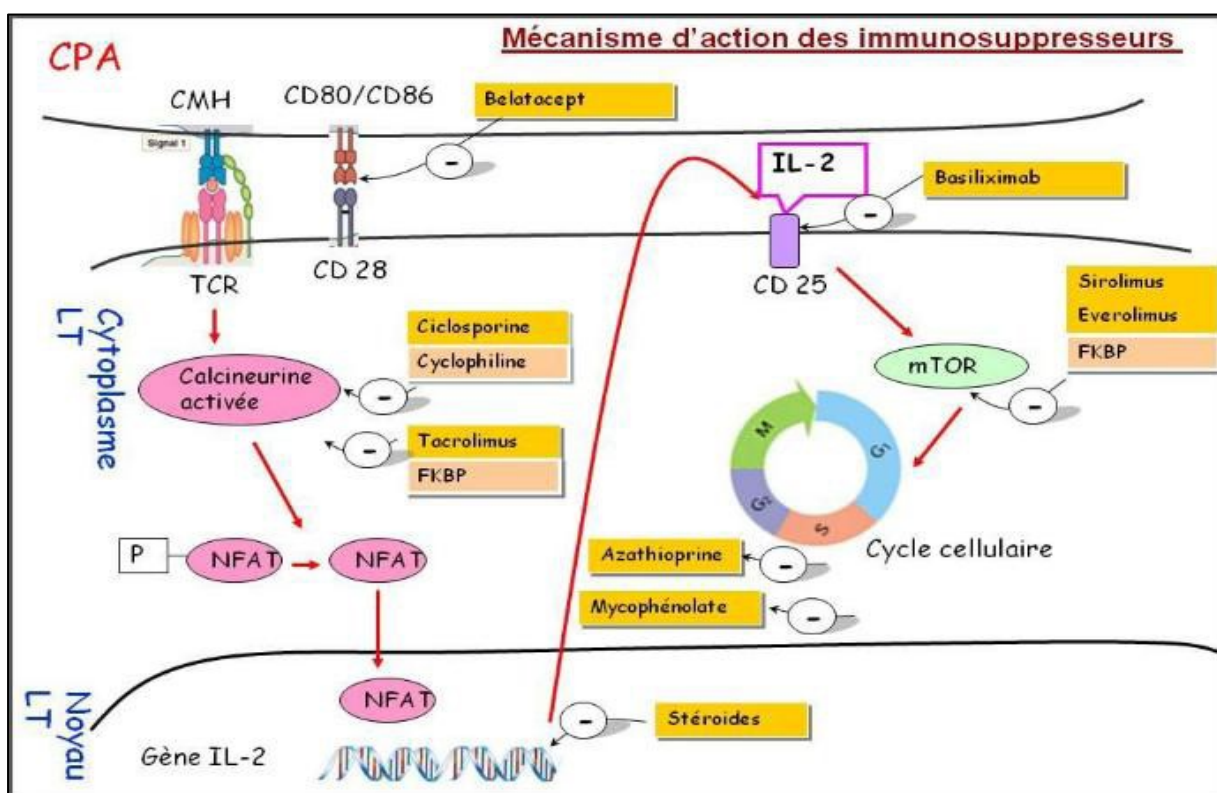
II- 1- 5- Anticorps :

- **Anticorps polyclonaux : immunoglobuline anti lymphocytes et antithymocytes** qui induisent une déplétion prolongée en lymphocytes par opsonisation et phagocytose. Leur immunogénicité limite leur utilisation (Ig de lapin).

- **Anti corps monoclonaux :**

Basiliximab ; moins immunogènes (Ac murins chimériques, humanisés ou humains) bloqueur le récepteur de l'IL2 (CD25) des lymphocytes T activés.

Bélatacept ; c'est une protéine de fusion inhibitrice sélective de la costimulation lymphocytaire médiée par le CD28. Il se lie aux récepteurs CD80 et CD86 des CPA (cellules présentatrices d'Ag) empêchant leur interaction avec le CD28 et par là l'activation des lymphocytes.



Médicament	Nom commercial	Forme galénique
Anti calcineurines : Ciclosporine	Néoral® Sandimmun® Ciclaïd®	Capsules, sol.buv Inj (perf IV) Sol. buv
Tacrolimus	Prograf®, Tim®	Gélules, perf IV Gélules
Anti mTOR : Sirolimus Éverolimus	Rapamune® Certican®	Cp, Sol.buv Cp, Cp dispersibles
Antimétabolites : Azathioprine Mycophénolate mofétil	Imurel® Cellcept®, mmf®	Cp, inj Cp, gélules, inj
Glucocorticoïdes : Prédnisone Prédnisolone Méthylprédnisolone	Cortancyl® Solupred® Solumédrol® Médrol®	Cp Cp, Cp dispersibles, sol buv Inj
Anticorps : Ig antilymphocyte IG antithymocyte Basiliximab Belatacept	Globuline Grafalon® Thymoglobuline® Simulect® Nulojix®	Perf Perf Inj Perf

II- 2- Propriétés pharmacocinétiques

Molécule	Propriétés pharmacocinétique
Ciclosporine	F= 20-50% : effet de premier passage hépatique et de la Pgp Forte liaison protéique, large distribution Métabolisme important par CYP3A, T1/2= 6h
Tacrolimus	Absorption faible et lente ↓par les aliments Forte liaison protéique, large distribution Métabolisme important par CYP3A4, T1/2 = 12h
Sirolimus	Absorption rapide et faible (<14%) Forte liaison protéique, large distribution, fixation aux éléments du sang Métabolisme par CYP3A4, T1/2= 62+/-16h
Éverolimus	Absorption limitée Liaison protéique= 74%, large distribution Métabolisme par CYP3A4, T1/2= 28+/-7h, excrétion fécale
Glucocorticoïdes	Absorption rapide et satisfaisante Fixation protéique variable selon la molécule Métabolisme hépatique, T1/2 =2- 4h (très < au demi-vies biologiques)
Azathioprine	Absorption rapide et complète Transformation en 6MP puis en métabolite thiopurique actif, T1/2=4-5h
MMF	Absorption rapide et complète Forte liaison Métabolisme en acide mycophénolique actif subissant un CEH
Basiliximab	Faible Vd, haute sélectivité pour les récepteurs de l'IL2 T1/2 = 7jours avec une grande variabilité interindividuelle
Bélatacept	Faible Vd, haute sélectivité T1/2 = 9jours

III- OPTIMISATION THERAPEUTIQUE CHEZ LE GREFFE RENAL

La greffe rénale est geste thérapeutique chirurgical et médical qui nécessite un suivi pluridisciplinaire impliquant le pharmacien. En effet, outre les néphrologues, chirurgiens, anesthésistes, biologistes, diététiciens et psychologues, le pharmacien joue un rôle majeur dans la gestion de l'immunosuppression et de ses complications.

Qu'il soit pharmacien clinicien, hospitalier ou même d'officine, il intervient dans :

- Le management de la prescription d'IS : validation des prescriptions, conciliation médicamenteuses, organisation du circuit du médicament, gestion de la toxicité et des IAM, pharmacovigilance.
- L'éducation thérapeutique des patients.
- L'établissement du lien ville-hôpital en post greffe.

La complexité de la prise en charge thérapeutique du patient transplanté rénal est associée à l'exposition aux risques d'évènements iatrogènes médicamenteux (EIM). Entre les médicaments à marge thérapeutique étroite, les nombreuses comorbidités associées des patients, la polymédication, les interactions médicamenteuses (IAM) et l'éventuelle inobservance des patients ; les interventions pluridisciplinaires sont plus que nécessaires.

III-1- Stratégies immunosuppressives

Les objectifs thérapeutiques chez le greffé rénal sont la prévention du rejet, la minimisation des complications liées à la polymédication, et le traitement curatif du rejet.

La stratégie immunosuppressive est fondée sur le principe de l'association de plusieurs immunosuppresseurs à effets synergique pour optimiser la balance efficacité /tolérance.

Critères de choix médicamenteux : pas de recommandations officielles

- État physiopathologique (pathologies associées, contre-indications).
- L'état d'immunisation du patient (faible risque : homme, 1ère greffe, pas d'Ac anti HLA/ haut risque : femme ayant eu des grossesses, greffe itérative).
- La tolérance et l'efficacité.
- Les habitudes de prescription des centres de transplantation.

L'immunosuppression est instaurée en deux étapes :

1- Traitement d'induction :

Débuté en péri opératoire pour prévenir le rejet hyperaigu et aigu. Deux stratégies sont utilisées :

- La quadruple thérapie : ciclo/tacro + aza/mmF + corticoïde +anticorps
- Le traitement séquentiel : mmF +corticoïde + anticorps puis ciclo/tacro à J5

Les anticorps utilisés sont le basiliximab (si faible risque) et thymoglobuline (si haut risque).

Posologies des traitements inducteurs

Medicament	Posologie	Duree
Ciclosporine IV	3–5 mg/kg/j	8–15 premiers jours post-transplantation
Ciclosporine <i>per os</i>	6–15 mg/kg/j	1 mois post-transplantation
Tacrolimus <i>per os</i>	0,075–0,3 mg/kg/j en 2 prises	1 mois post-transplantation
Prednisolone	1 mg/kg/j	15 premiers jours post-transplantation
Méthylprednisolone IV	1 mg/kg/j	2 premiers jours post-transplantation
Azathioprine	1–3 mg/kg/j	
Mycophénolate mofétil	2–3 g/j en 2 prises	
Mycophénolate sodique	720 mg/j en 2 prises	
Sirolimus	Dose charge 6 mg, puis 2 mg/j	2 à 3 mois post-transplantation
Évérolimus	1,5 g/j en 2 prises	
Thymoglobuline®	1–1,5 mg/kg/j	2–9 jours
Grafalon®	2–5 mg/kg/j	5–21 jours
Basiliximab	40 mg	20 mg dans les 2 heures précédant la greffe et 20 mg 4 jours après la greffe
Bélatacept	10 mg/kg	Avant la transplantation, puis J5, J14, J28, S8, S12

2- Traitement d'entretien :

- Débuté 4 à 6 semaine post greffe.
- Le schéma utilisé en première ligne est une trithérapie associant : Ciclo/tacro + mmf + corticoïde avec une tendance à privilégier le tacrolimus à la ciclosporine.
- Azathioprine, everolimus et bélatacept sont des traitements alternatifs en fonction de la réponse et de la tolérance.
- Le sirolimus peut être proposé à la place de la ciclosporine pour limiter la néphrotoxicité. Lors de la conversion du traitement la ciclo doit être arrêtée progressivement sur 6 à 8 semaine tout en adaptant les doses de sirolimus.
- Certains centres préconisent l'arrêt des corticoïdes et /ou de la ciclosporine à 6mois post greffe. L'arrêt d'un immunosuppresseur expose toujours au risque de rejet.
- Blatacept a été approuvé dans beaucoup de centres pour remplacer les anticalcineurines.

Ciclosporine <i>per os</i>	2–6 mg/kg/j	
Tacrolimus <i>per os</i>	0,1–0,3 mg/kg/j	
Prednisolone <i>per os</i>	0,25 mg/kg/j	
Méthylprednisolone <i>per os</i>	0,25 mg/kg/j	
Azathioprine	1–3 mg/kg/j en 1 prise	
Mycophénolate mofétil	2–3 g/j en 2 prises	
Mycophénolate sodique	720 mg/j en 2 prises	
Sirolimus	8 mg/j	
Évérolimus	1,5 g/j en 2 prises	
Bélatacept	5 mg/kg	Toutes les 4 semaines à partir de S16

Posologies des traitements d'entretien

3- Traitements adjuvants :

- Prophylaxie anti infectieuses (antibiotiques, antifongiques, antiviraux).
- Prévention de l'ulcère par les IPP.
- Préventions des complications thrombotiques par l'AAS.

4- Traitement curatif du rejet :

- Corticoïdes à forte dose par voie parentérale (méthylprednisolone 10- 15mg/k/j durant 3jrs).
- Si aggravation ou rejet précoce : associer la thymoglobuline (1.5mg/k/j pdt 3 à 14j).
- Si résistance à la corticothérapie : tacrolimus à 0.1/0.3 mg/K/j per os (la voie IV est exceptionnelle).
- Si rejet humoral : plasmaphérèse + Ig en Iv à 0.1g/k après chaque échange plasmatique puis 2g/k sur 2 à 4jours à la fin de la cure de plasmaphérèse.

Optimisation de l'administration

- La Ciclosporine buvable doit être diluée dans des récipients en verre.
- Le Tacrolimus est administré à jeun, 1h avant ou 2 à 3h après les repas.
- Le Mmf est administré à jeun.
- L'Azathioprine est administrée au cours des repas.
- Le Sirolimus et l'évérolimus peuvent être administré avec ou en dehors des repas, tout en gardant une heure fixe pour l'administration et en espaçant la prise du sirolimus de celle de la ciclosporine d'au moins 4h.
- Les Corticoïdes sont préconisés le matin pour respecter le cycle biologique et réduire l'impact des effets neuropsychiques.
- Les Immunoglobulines sont administrées en Iv centrale, avec une prémédication par un antihistaminique. La perfusion dure de 8 à 12h.
- Basiliximab est administré en IVD ou perfusion en 20 à 30mn, à ne pas mélanger avec d'autre produits dans le même dispositif.
- Bêlatacept est administré en perfusion de 30mn.

III-2- Gestion des EIM et des IAM

Les effets indésirables

Les IS présentent des effets indésirables communs liés à leurs mécanismes pharmacologiques, à savoir le risque infectieux (notamment la tuberculose, les infections à CMV.....) et l'augmentation de l'incidence des cancers (notamment les lymphomes).

Les autres effets caractéristiques s'observent selon les molécules et comprennent, la toxicité rénale, l'HTA, le diabète, les dyslipidémie, l'insuffisance cardiaque, les troubles électrolytiques, , neurologiques, hématologiques, hépatiques, osseux et cutanés.

Les principaux effets indésirables sont résumés dans le tableau suivant :

Effets	Molécules impliquées	Conduite à tenir
Insuffisance rénale	Ciclosporine, tacrolimus, Sirolimus, Everolimus	Surveillance et réduction des doses
HTA	Ciclosporine, corticoïdes	Contrôle de la PA, mesures hygiéno-diététiques, traitement de l'HTA
Troubles hépatiques	Ciclosporine, tacrolimus, everolimus	Contrôle des bilans hépatiques, réduction des doses
Troubles neurologiques	Ciclosporine, tacrolimus, MMF	Réduire les doses Anticonvulsivants en cas de convulsion (ciclosporine)
Troubles digestifs	Ciclosporines, tacrolimus, MMF, azathioprine, corticoïdes, basiliximab	Réduction des doses et traitements symptomatiques
Hyperglycémie/ Diabète	Tacrolimus, MMF, Corticoïdes	Contrôle de la glycémie, mesures hygiéno-diététiques, traitements
Troubles hématologiques	Tacrolimus, azathioprine, MMF, éverolimus, Ig antithymocytes, bélatcept	Contrôle de l' NFS, réduction des doses, voir arrêt (myélo-suppression avec l'azathioprine)
Dyslipidémies	MMF, sirolimus, everolimus	Contrôle de la glycémie, mesures hygiéno-diététiques, traitements
Troubles électrolytiques	Corticoïdes, MMF, sirolimus, ciclosporine	Contrôle de l'ionogramme, correction des troubles

Sont également notés :

- Hypertrophie gingivale et pilosité excessive avec la ciclosporine ;
- Insuffisance cardiaque, tachycardie, douleurs fièvre, asthénie, céphalées avec le MMF
- Cholestase hépatique et hypersensibilité avec l'azathioprine (nécessitant l'arrêt)
- Troubles osseux, syndrome de cushing et troubles neuropsychiques (excitation, insomnie) avec les corticoïdes.
- Maladie sérique, choc anaphylactique avec les Ig antithymocytes.
- Hypotension, fièvre, frisson, thrombopénie, choc anaphylactique avec les Ig antilymphocytes.
- Réactions d'hypersensibilités sévères avec basiliximab.
- Troubles cardiaques et musculaires avec bélatcept.

Les interactions médicamenteuses

Les principales interactions communes aux inhibiteurs de la calcineurine sont données par le tableau ci-dessous :

Molécules	Mécanisme de l'IAM	Niveau de contrainte
Macrolides, antifongiques azolés, ritonavir, amiodarone	Inhibition du CYP3A4 et ↑des concentrations sériques de l'IS majorant sa toxicité	AD ou PE selon la molécule
Millepertuis Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, éfavirenz, névirapine	Induction enzymatique et ↓des concentrations sériques de l'IS exposant au risque de rejet	PE sauf millepertuis qui est CI
Rosuvastatine, simvastatine Dabigatran	Addition des effets néphrotoxiques ↑concentrations du dabigatran	CI CI avec la ciclo
Diurétiques hyperkaliémiants	Addition des effets hyperkaliémiants	AD
Anti HTA anti calciques	Majoration des gingivopathies	PE
Aminosides, amphotéricine B, méthotrexate	Addition de la néphrotoxicité	PC

CI : contre-indiqué, AD : à déconseiller, PE : précaution d'emploi, PC : prendre en considération

Les mêmes interactions sont retrouvées avec les inhibiteurs de la mTOR mais avec des niveaux de contrainte PE ou PC.

L'efficacité du MMF risque d'être entravée par les IPP, anti acides et pénicilline A(↓résorption), par la cholestyramine et métronidazole (interruption du CEH).

Avec l'azathioprine il va falloir faire attention avec l'allopurinol (CI) qui inhibe la xanthine oxydase entraînant une accumulation des métabolites actifs de l'Azathioprine. La ribavirine inhibe le métabolisme de l'azathioprine (AD) et les médicaments myélotoxiques majorent le risque (PE).

Les glucocorticoïdes : les topiques digestifs réduisent leur résorption tandis que les inducteurs limitent leur efficacité.

Mis à part celles contre-indiquées, toutes les autres associations justifient une surveillance stricte et/ou une adaptation de posologie.

Concernant les immunoglobulines, basiliximab et bélatcept, il n'existe pas à ce jour d'interaction cliniquement significatives.

Le jus de pamplemousse est formellement contre-indiqué

III-3- Monitoring des IS

- Objectifs :
- Ajustement des doses des médicaments et prévention du rejet
 - Surveillance des effets indésirables et réduction de leur gravité
 - Suivi et évaluation de l'efficacité du traitement IS
 - Surveillance de l'état et le fonctionnement du rein.
 - Éviction des maladies et des complications graves liées aux IS

Le monitoring de la thérapie immunosuppressive passe par le suivi clinique et biologiques (bilans hématologiques, hépatiques, lipidique, rénal, électrolytique, examens cytobactériologiques, surveillance de la glycémie et de la PA), mais aussi par le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) qui occupe une place importante dans la gestion de la thérapie IS.

Le STP consiste à déterminer les concentrations sériques des IS afin de prévenir les lésions rénales liées à des concentrations élevées ou le rejet du greffon en cas de concentrations basses.

Les molécules concernées par le STP sont celles à index thérapeutique étroit, ayant une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle et beaucoup d'interactions médicamenteuses et dont les concentrations sériques sont reliées à la néphrotoxicité : la ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, mmf.

Molécule	[C] dosée	Valeurs cibles	Fréquence des dosages
Ciclosporine	C0, C2	C0 :200-400ng/ml en post greffe : 125-275ng/ml en entretien*	1x/48h le 1 ^{er} mois 1x/15jrs pdt 2mois 1x/mois après 3mois
Tacrolimus	C0	15ng/ml	1x/jr la 1 ^{ère} semaine 1x/semaine pdt un mois 1x/mois
Sirolimus	C0	4-12ng/ml en induction 12- 20ng/ml en entretien	En cas de signes de néphrotoxicité En cas d'altération hépatique
Éverolimus	C0	3-8ng/ml	En cas d'associations aux inhibiteurs métaboliques En cas de conversion ciclosporine/sirolimus

C0 : concentration résiduelle à jeun, avant la prise du médicament, utile pour l'ajustement de posologie.

C2 : concentration à 2h après prise du médicament, utile pour estimer l'AUC et l'intensité de la résorption

* : concentrations requises en cas de fonction rénale normale, si la fonction rénale est altérée les concentrations cibles sont plus faibles.

Les données sur le STP systématique du MMF sont controversées ; certaines études remettent en question son intérêt. Le dosage de son métabolite : l'acide mycophénolique est par ailleurs proposé avec des concentrations cibles de 1 à 2mg/l.

Le STP de l'azathioprine n'a pas d'intérêt vu sa métabolisation rapide ; la réduction de posologie est cependant requise en cas de signes d'hépatotoxicité ou de leucopénie <3g/l. les posologies initiales de l'azathioprine doivent être définies sur la base du phénotypage de la TPMT (métaboliseurs lents et rapides). Aussi la détermination des concentrations intra érythrocytaires des métabolites Thio puriques est utile pour l'optimisation thérapeutique.

L'adaptation posologique des corticoïdes et des immunoglobulines se fait en fonction de la clinique (signes de rejet et /ou d'intolérance).

III-4- Éducation thérapeutique des patients

Formation où le patient est impliqué dans son propre apprentissage pour mieux gérer ses traitements immunosuppresseur. Le patient doit connaître :

- Ses médicaments IS, il doit être capable de les citer et de les reconnaître.
- Les posologies et les modes de prise par rapport aux repas.
- La conduite en cas d'oubli d'une dose (<6h : prise au moment où on se rend compte de l'oubli sans modifier la prochaine prise. >6h prendre la prochaine prise sans doubler de dose).
- Les signes de rejet, les principaux effets indésirables et les complications de son traitement.
- La conduite en cas de vomissement : prendre la moitié de la dose si le vomissement survient dans un délai < 2h de la prise. Si >2h prendre la prise suivante sans doubler la dose.
- L'intérêt des bilans de suivi, des automesures (PA et glycémie) et du STP.

Il doit aussi être conscient de la nécessité :

- d'informer le personnel soignant (autre que son néphrologue) de sa greffe et des médicaments qu'il prend.
- de prendre ses précaution en cas de voyage
- d'éviter l'automédication.
- d'éviter le jus de pamplemousse.
- d'être prudent avec les produits de phytothérapie.
- de se protéger contre les rayons du soleil (risques de cancer de la peau).
- de se protéger contre le risque de contamination infectieuse.
- de suivre le régime alimentaire adapté à son cas.
- d'informer son médecin traitant au moindre signe douteux.